

经尿道海博刀黏膜下剥离整块切除非肌层浸润性膀胱癌的初步研究*

李亚伟¹ 黄后宝¹ 卓栋¹ 程庆水¹ 徐玉节¹ 李生辉¹ 程浪¹

[摘要] **目的:**探讨应用海博刀黏膜下剥离整块切除非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的有效性及安全性。**方法:**收集 2015 年 3 月~2018 年 8 月我院明确诊断为 NMIBC 的患者,术中先于肿瘤基底黏膜注射亚甲蓝甘油果糖混合液,使肿瘤基底隆起,再用海博刀沿肿瘤边缘,将肿瘤于黏膜下完整剥除。**结果:**共 40 例患者入组,其中男 32 例,女 8 例;年龄 41~89 岁,平均(61±12)岁;肿瘤直径 0.5~3.5 cm,平均(2.0±0.8) cm。所有 40 例手术均顺利完成,手术时间 30~90 min,平均 60 min。术中无一例发生严重出血需要输血、无膀胱穿孔、闭孔神经反射及电切综合征。术后住院时间 2~8 d,平均(4.4±1.4) d。术后病理:1 例为腺性膀胱炎;1 例为轻度异型增生;38 例为非肌层浸润性尿路上皮癌(T_a 期 14 例,T₁ 期 24 例),其中高级别 6 例,低级别 32 例。术后随访 1~40 个月,平均(17.5±11.7)个月,仅 1 例肿瘤复发。**结论:**膀胱肿瘤整块切除(ERBT)是 NMIBC 手术发展趋势,经尿道海博刀黏膜下剥离整块切除 NMIBC 安全、有效,具有临床应用价值。

[关键词] 膀胱肿瘤整块切除;海博刀;非肌层浸润性膀胱癌;黏膜下剥离

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.11.005

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Transurethral endoscopic submucosal en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer with Hybrid knife: initial experience

LI Yarwei HUANG Houbao ZHUO Dong CHENG Qingshui XU Yujie

LI Shenghui CHENG Lang

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China)

Corresponding author: HUANG Houbao, E-mail: drhuanghoubao@163.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and efficacy of transurethral endoscopic submucosal en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer by using Hybrid knife. **Method:** The information of non-muscle-invasive bladder cancer patients during 2015.3-2018.8 were collected. All tumors were treated with the procedure of submucosa dilation using the mixture of methylene blue and glycerol. Hybrid knife was used to cut the tumor integrally from the submucosa. **Result:** A total of 40 cases were enrolled including 32 males and 8 females. Their average age was (61±12) yrs, and the tumor size was 0.5-3.5 cm, averaging (2.0±0.8) cm. All operations were accomplished successfully, and the operation time was 30-90 min. No severe blood loss which needs blood transfusion, no obvious obturator nerve reflex or bladder perforation were found in all patients. The post-operation length of stay was from 2-8 days averaging (4.4±1.4) days. The pathology results: 1 case was glandular cystitis, 1 case was mild epithelial dysplasia, the other 38 cases were non-muscle-invasive urothelium carcinoma (T_a14 cases, T₁24 cases) among which 6 cases high grade and 32 cases low grade cancer. One case of recurrence occurred during the mean follow-up period of (17.5±11.7) months. **Conclusion:** En-bloc resection of bladder tumor (ERBT) is the tendency of NMIBC operation. Transurethral submucosal dissection en-bloc resection of NMIBC by using Hybrid knife can be an effective, safe and excellent alternative procedure with few complications and a low recurrence rate.

Key words en-bloc resection of bladder tumor; Hybrid knife; non-muscle-invasive bladder cancer; endoscopic submucosal dissection

膀胱肿瘤是我国泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤^[1],而其在美国泌尿系统恶性肿瘤的发病率仅

次于前列腺癌,居全部恶性肿瘤第 4 位^[2]。70%~75%为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)^[3],而经尿道膀胱肿瘤切除(TURBT)目前仍是治疗 NMIBC 的标准术式。但是, TURBT 主要问题是对周围组织的热损伤以及肿瘤组织的碎块化,这样不仅造成肿瘤组织的种

*基金项目:国家自然科学基金项目(编号 81802559);安徽省教育厅重点项目(编号 KJ2018A0260);皖南医学院第一附属医院引进人才基金(编号 KY21380345)
¹皖南医学院第一附属医院泌尿外科(安徽芜湖,241001)
通信作者:黄后宝, E-mail: drhuanghoubao@163.com

植播散,增加肿瘤复发风险,同时对肿瘤病理的准确分期带来困难^[4,5]。因此,膀胱肿瘤整块切除(en-bloc resection of bladder tumor, ERBT)正逐渐被重视^[6~8]。2015年3月~2018年8月我院应用海博刀经尿道黏膜下剥离整块切除 NMIBC 40例,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

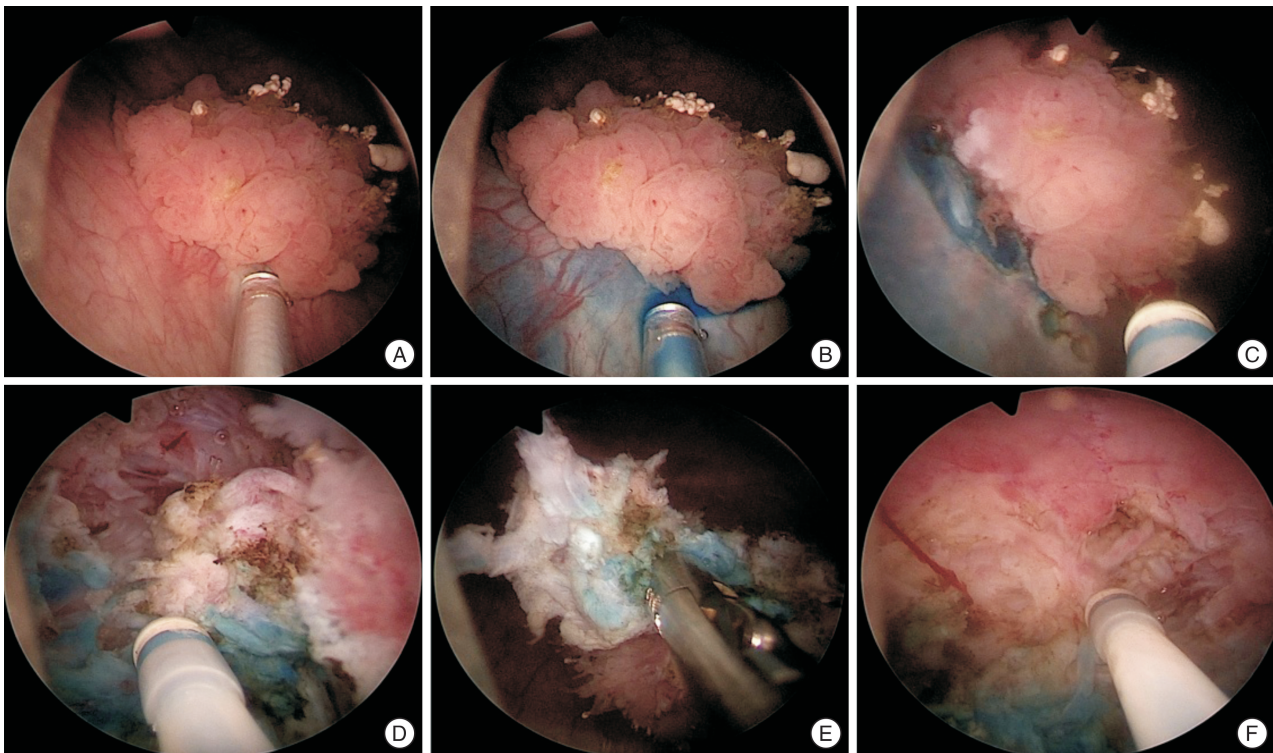
1.1 临床资料

本组 40 例,男 32 例,女 8 例;年龄 41~89 岁,平均(61±12)岁。均于术前行泌尿系彩超、盆腔增强 CT、膀胱镜等检查。均为初发、单发肿瘤,大小 0.5~3.5 cm,平均(2.0±0.8) cm。11 例肿瘤位于左侧壁,5 例位于右侧壁,22 例位于(左/右)输尿管口上方及膀胱底壁三角区,2 例位于前壁。带蒂肿瘤 12 例,其余 28 例肿瘤基底较宽。本研究作为“三新项目”经我院伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书,手术由同一位医生独立完成。

1.2 手术方法

患者取截石位,40 例患者均行全身麻醉。采用德国 ERBE VIO 300D 高频电外科工作站,电切

功率设定在 100 W,电凝功率设定在 80 W。5%甘露醇膀胱持续冲洗,膀胱镜下观察肿瘤的位置、大小,明确肿瘤边界。将海博刀膀胱黏膜注射针从距膀胱肿瘤边缘 5 mm 处插入膀胱黏膜(图 1A),用 50 ml 注射器抽取亚甲蓝注射液(用甘油果糖注射液稀释),直视下均匀推注至肿瘤基底明显隆起呈皮丘状(图 1B)。将注射针退出,迅速更换为海博刀,从肿瘤边缘开始切除(图 1C),结合灌注水流压及镜鞘摆动将肿瘤从黏膜下完整剥离(图 1D),术中出血点可用海博刀点凝(图 1E)。可将已剥离的肿瘤冲洗出体外,体积较大的肿瘤可用异物钳或 5 mm 腹腔镜抓钳钳出(图 1F),尽量减少肿瘤在膀胱内留置时间,降低肿瘤种植风险。常规留置 F22 三腔气囊导尿管,并用吉西他滨 1 g 行即刻灌注,留置 30 min。术后膀胱持续冲洗 48 h,导尿管留置 3~5 d。根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》及《EAU 非肌层浸润性膀胱癌指南》,制定膀胱灌注及随访方案:吉西他滨(1 g)术后灌注,每周 1 次,共 8 次;随后改为每 2 周 1 次,共 8 次;每月 1 次,维持灌注 1 年。术后 2~3 个月复查膀胱镜。



A:观察肿瘤大小及位置,从肿瘤边缘膀胱黏膜插入注射针;B:黏膜下注射亚甲蓝甘油果糖混合液,至肿瘤基底明显隆起;C:海博刀从肿瘤边缘切开黏膜;D:沿肿瘤基底完整剥离肿瘤;E:肿瘤完全剥离后,用异物钳完整取出;F:海博刀将创面出血点电凝止血。

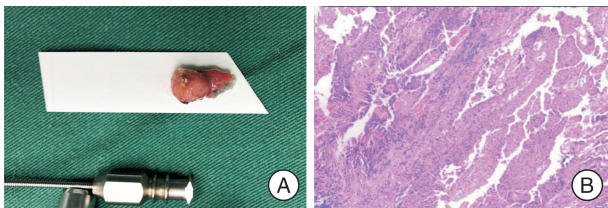
图 1 经尿道海博刀黏膜下剥离整块切除膀胱肿瘤过程

2 结果

所有 40 例手术均顺利完成。手术时间 30~90 min,平均 60 min。术中无一例发生膀胱穿孔、

闭孔神经反射及电切综合征。40 例患者均未输血。术后住院时间 2~8 d,平均(4.4±1.4) d。术后病理:1 例为腺性膀胱炎;1 例为轻度异型增生;

38 例为非肌层浸润性尿路上皮癌(高级别 6 例,低级别 32 例),其中 T_a 期 14 例, T₁ 期 24 例,标本切缘均未见肿瘤累及(图 2)。术后随访 1~40 个月,平均(17.5±11.7)个月,其中 1 例患者在随访 12 个月行膀胱镜复查时,发现膀胱肿瘤多处复发(复发率 2.5%),随后行膀胱癌根治性切除术,术后病理为低级别肌层浸润性尿路上皮癌,其余 39 例患者随访至今尚未见肿瘤复发。



A:完整取出的膀胱肿瘤组织标本;B:术后病理图片。

图 2 肿瘤标本及病理

3 讨论

目前, TURBT 联合术后膀胱灌注化疗仍然是治疗 NMIBC 的标准方法^[9]。但是由于传统的 TURBT 是将肿瘤碎块化切除,由此产生大量游离的肿瘤细胞可能增加肿瘤细胞种植的风险^[4]。传统 TURBT 的碎块化切除,破坏了肌层和黏膜下层的立体层次结构,影响病理医师对于肿瘤浸润深度的判断,从而对病理诊断的准确性造成不利影响^[10]。此外,传统 TURBT 易在电切过程中刺激逼尿肌,诱发闭孔反射,严重者可造成膀胱穿孔,而为了避免此情况的发生,又可能导致肿瘤切除深度不够, Lazica 等^[11]在 Re-TURBT 时发现,肿瘤的残余率高达 23.7%~60.0%。

针对这些问题, ERBT 越来越受到重视^[8,12~16]。ERBT 的优势之一在于可提供完整的肿瘤组织标本,这样有利于更准确的病理诊断,从而有可能降低二次电切的比例^[5]。ERBT 的另一个优势在于与传统 TURBT 比较,手术并发症的发生率明显下降。欧洲一项关于 ERBT 的多中心研究发现, ERBT 手术中闭孔神经反射发生率、膀胱穿孔发生率、术后严重出血发生率及术后膀胱冲洗时间等方面,均较传统 TURBT 明显下降,术后随访 12 个月肿瘤复发率为 22%,与传统 TURBT 比较没有明显下降,但该研究同时发现 64%的复发肿瘤是在初发肿瘤之外的部位,因此从整体上来看, ERBT 要优于传统 TURBT^[6]。在本组研究的 40 例患者中,无一例发生闭孔神经反射及膀胱穿孔等严重并发症,与国外的研究结果基本一致。有 1 例患者在随访过程中发现肿瘤多处复发,复发率为 2.5%(1/40),术前评估为高危 NMIBC,随后行膀胱癌根治性

切除术,术后病理为低级别 NMIBC。

ERBT 报道较多的手术方式为等离子^[5,17]或激光^[18~22],但也存在对肿瘤基底和肌层分辨不清,从而导致对肿瘤切除层面判断不准的问题。海博刀融黏膜下高压注射和电切于一身,可以快速切除肿瘤并且避免穿孔的发生,已广泛应用于黏膜下切除消化道肿瘤^[23]。海博刀应用于 ERBT 的安全性已在动物模型得到证实^[24],但应用于患者的报道不多^[23]。本组 40 例行海博刀黏膜下 ERBT 的患者总体治疗效果良好,对于其有如下几点优势及体会:①膀胱黏膜层、固有层及浅肌肉层与深肌肉层之间间隙较为疏松^[23,25],可以通过黏膜下水扩张,将肿瘤(T_a~T₁期)沿此平面自然分离。之前有报道,通过生理盐水扩张,但我们在实际操作中发现生理盐水吸收速度较快,在切除过程中层面消失,需重复扩张^[26]。随后我们改用甘油果糖+亚甲蓝混合液注射^[23],不仅层面扩张良好,同时吸收速率较慢,保证了一次注射即可完成肿瘤完整切除。②通过亚甲蓝甘油果糖黏膜下扩张,可将切除层面标记为蓝色,保证了手术切除的准确性,还可以对肿瘤的浸润深度做出预判,如肿瘤浸润较深,则可在注射过程中发现肿瘤底部无法满意隆起,这时我们会改用等离子做深层切除。同时对于可疑病变黏膜,我们亦可通过局部黏膜下扩张,将其完整切除。③海博刀刀头可 360°旋转,可在术中多角度完成标记、电切、电凝等操作,黏膜下注射形成的“水垫”可保证在切除过程中不侵扰深肌层,因此闭孔神经反射发生率要明显优于传统 TURBT。本组 40 例膀胱肿瘤中,有 22 例位于闭孔神经反射易发部位,但术中无一例发生神经反射及膀胱穿孔。④由于是从基底部完整切除肿瘤,不仅保证了病理诊断的准确性,还避免了传统 TURBT 切除深度不够的问题,降低了二次电切的风险。本组研究中仅 1 例因术后肿瘤多处复发行膀胱癌根治术,其余患者未行二次电切,随访至今未见肿瘤复发。⑤对于适合行 ERBT 肿瘤大小尚无定论,大多数术者倾向于 3 cm 以下的膀胱肿瘤^[6,23]。体积较大的 ERBT 后如何完整取出,的确也是 ERBT 的难点之一,因为若将肿瘤切成数块取出,则丧失了 ERBT 的优势。有文献报道 4.5 cm ERBT 后,用 5 mm 腹腔镜抓钳通过电切镜工作通道取出体外^[27]。在本研究中,我们通过此方法取出的最大肿瘤直径为 3.5 cm。但我们认为刚开展 ERBT 时,肿瘤大小在 3 cm 左右为宜,操作熟练后肿瘤大小可适当放宽。

综上所述,我们认为 ERBT 是 NMIBC 手术发展趋势,应用海博刀经尿道黏膜下整块切除 NMIBC 有效安全,复发率低。但由于本组病例数尚少,远期疗效还需进一步观察。后期我们将在增加入

组病例数的基础上,与本中心行传统 TURBT 手术做前瞻性对比,以期得到更为可靠的结果。

[参考文献]

- Chen W,Zheng R,Baade P D, et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- Siegel R L,Miller K D,Jemal A. Cancer statistics,2018[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(1):7-30.
- Babjuk M,Böhle A,Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016[J]. Eur Urol,2017,71(3):447-461.
- Engilbertsson H, Aaltonen K E, Bjornsson S, et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the bloodstream[J]. J Urol, 2015,193(1):53-57.
- Hurle R,Lazzeri M,Colombo P, et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study [J]. Urology, 2016, 90: 126-130.
- Kramer M W,Rassweiler J J,Klein J, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor[J]. World J Urol,2015,33(12):1937-1943.
- Struck J P,Karl A,Schwentner C, et al. En bloc resection and vaporization techniques for the treatment of bladder cancer[J]. Urologe A,2018,57(6):665-672.
- Naselli A,Puppo P. En Bloc Transurethral Resection of Bladder Tumors; A New Standard? [J]. J Endourol, 2017,31(S1):S20-S24.
- Monteiro L L,Witjes J A, Agarwal P K, et al. ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2017: management of non-muscle invasive bladder cancer[J]. World J Urol,2018.
- 张旭辉,王东文.经尿道非肌层浸润性膀胱癌整块切除术的优势[J].现代泌尿外科杂志,2016,21(6):407-410.
- Lazica D A,Roth S,Brandt A S, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center[J]. Urol Int,2014,92(2):131-135.
- 张争.2018年欧洲泌尿外科学会年会膀胱癌研究进展[J].中华泌尿外科杂志,2018,39(5):321-324.
- Schraml J,Silva J D C,Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer; from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection[J]. Curr Opin Urol,2018,28(6):591-597.
- Herrmann T R, Wolters M, Kramer M W. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer; trend or hype[J]. Curr Opin Urol,2017,27(2): 182-190.
- Kramer M W,Wolters M,Herrmann T R. En Bloc Resection of Bladder Tumors; Ready for Prime Time? [J]. Eur Urol,2016,69(5):967-968.
- 杨玉帛,刘振华,韩平.经尿道膀胱肿瘤整块切除术的研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):775-778.
- Zhang J, Wang L, Mao S, et al. Transurethral en bloc resection with bipolar button electrode for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(4):619-623.
- Xu H, Ma J, Chen Z, et al. Safety and Efficacy of En Bloc Transurethral Resection With 1.9 μm Vela Laser for Treatment of Non-Muscle-invasive Bladder Cancer [J]. Urology,2018,113:246-250.
- Kramer M W, Wolters M, Cash H, et al. Current evidence of transurethral Ho:YAG and Tm:YAG treatment of bladder cancer: update 2014[J]. World J Urol, 2015,33(4):571-579.
- Chen X,Liao J,Chen L, et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial [J]. World J Urol, 2015, 33(7): 989-995.
- 张飞,杜义恒,武文博,等.钺激光膀胱肿瘤整块切除术配合术中膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌疗效分析[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(7):516-518.
- 李益坚,易路,刘文韬,等.经尿道绿激光整块切除非肌层浸润性膀胱肿瘤的随机对照研究[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):751-754.
- Jacques J,Kerever S,Carrier P, et al. HybridKnife high-pressure glycerol jet injection for endoscopic submucosal dissection increases procedural ease and speed: a randomised study in pigs and a human case series[J]. Surg Endosc,2016,30(7):3152-3159.
- Morizane S,Sejima T,Iwamoto H, et al. Transurethral En Bloc Resection of Bladder Tumor Using an Endoscopic Submucosal Dissection Technique: Preliminary Results in an Animal Model [J]. Yonago Acta Med, 2016,59(2):143-148.
- 闫伟,乔庐东,杜震,等.经尿道双极等离子针状电极肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的临床析[J].中华泌尿外科杂志,2016,37(9):672-676.
- 张振声,许传亮,孙颖浩,等.肿瘤基底黏膜下水扩张辅助激光切除治疗单发非肌层浸润性膀胱癌的初步研究[J].中华泌尿外科杂志,2011,32(11):771-774.
- Naselli A,Introini C,Germinalo F, et al. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm[J]. BJU Int,2012,109(6):960-963.